

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

---

Section d'ANGERS

Année 1967

N° 4

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Colette SALQUAIN

née le 30 Juillet 1938, à HERMES (Oise)

---

Présentée et soutenue publiquement le

16 JUIN 1967

19

Contribution à l'Etude des Paralysies  
Hypokaliemiques de la Glycyrrhizine

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD - MASDEFEIX



FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE DE NANTES-ANGERS

---

*Section d'ANGERS*

Année 1967

N° .....

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Colette SALQUAIN

née le 30 Juillet 1938, à HERMES (Oise)

---

Présentée et soutenue publiquement le

19

Contribution à l'Etude des Paralysies  
Hypokaliemiques de la Glycyrrhizine

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD-MASDEFIEUX



FACULTE MIXTE  
de MEDECINE et de PHARMACIE

- ANGERS -

-----

Directeur Honoraire de l'Ecole Préparatoire ..... M. METZGER

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER

-----

Vice-Doyen : M. R. ROUCHY

Assesseur : M. H. GERMAIN

-----

I - PROFESSEURS

a) Professeurs titulaires :

|             |                                       |
|-------------|---------------------------------------|
| M.M. COTTIN | Chimie Générale                       |
| DELAITRE    | Clinique Médicale Infantile           |
| DESJOBERT   | Pharmacie Chimique et Toxicologie     |
| FRESSINAUD  | Clinique Médicale B                   |
| GERMAIN     | Botanique et Cryptogamie              |
| GOYER       | Clinique Chirurgicale B               |
| GUERIN      | Biophysique Médicale                  |
| HERISSET    | Matière Médicale                      |
| HERMANN     | Clinique Ophtalmologique              |
| JOLIVET     | Chimie analytique                     |
| LAFARGUE    | Pharmacie Galénique                   |
| MARTIN      | Pathologie Chirurgicale               |
| MENARD      | Hygiène et Médecine Sociale           |
| NAULLEAU    | Clinique Chirurgicale A               |
| OURY        | Clinique Pneumo-Phtisiologique        |
| PERREAU     | Clinique Médicale A                   |
| ROUCHY      | Clinique Obstétricale & Gynécologique |

b) Professeur titulaire à titre personnel :

|                 |                                       |
|-----------------|---------------------------------------|
| M. LE CANNELIER | Clinique Obstétricale & Gynécologique |
|-----------------|---------------------------------------|



## II - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|      |              |                             |
|------|--------------|-----------------------------|
| M.M. | AUGEREAU     | Pharmacodynamie             |
|      | BAILLY       | Physique                    |
| Mme  | CAVELLAT     | Anesthésiologie             |
| M.M. | CARON        | Electroradiologie           |
|      | COULLAUD     | Physiologie                 |
|      | DROZ         | Histologie et Embryologie   |
|      | GUNTZ        | Anatomie                    |
|      | HOCQUET      | Parasitologie               |
|      | HY           | Dermato-vénéréologie        |
|      | JOUBAUD      | Méd. Génér. & Expérimentale |
|      | PILLET       | Anatomie                    |
|      | PILLOT       | Bactériologie               |
| Mlle | PRELOT       | Zoologie                    |
| M.M. | SIMARD       | Anatomie Pathologique       |
|      | TADEI        | Thérapeutique               |
|      | de VERNEJOUL | Physique Médicale           |

## III - AGREGES

|      |           |                          |
|------|-----------|--------------------------|
| M.M. | GODLEWSKI | Neurologie & Psychiatrie |
|      | PARSY     | Oto-rhino-laryngologie   |
|      | RENIER    | Médecine Générale        |
|      | ROGNON    | Chirurgie Générale       |
|      | TESTARD   | Pédiatrie                |
|      | THUAU     | Pathologie Médicale      |

## IV - AGREGE LIBRE

|    |        |          |
|----|--------|----------|
| M. | PERTUS | Urologie |
|----|--------|----------|

Secrétaire de la Faculté ..... M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque  
de l'Université ..... Mme GALKOWSKI



A notre Maître et Président de Thèse  
Monsieur le Professeur FRESSINAUD-MASDEFEIX  
Professeur de Clinique Médicale  
Médecin des Hôpitaux

En remerciement d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette Thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour la qualité et la richesse de son enseignement.



A Monsieur le Docteur HY

Maître de Conférences Agrégé de Dermatologie

Chef du Service de Dermatologie d'Angers

qui a bien voulu nous accueillir avec  
bienveillance dans son service et nous  
faire bénéficier de son enseignement.

Qu'il veuille trouver ici l'assurance  
de notre profond respect.



A Monsieur le Docteur RENIER  
Agrégé de Médecine Générale  
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur JOUBAUD  
Maître de Conférence agrégé de Médecine Générale et Expérimentale  
Médecin des Hôpitaux.

En remerciement d'avoir bien voulu  
siéger dans notre jury de thèse.



A Monsieur le Docteur FRESNEAU  
Médecin des Hôpitaux d'Angers

qui nous a inspiré le sujet de cette  
thèse et nous a procuré les documents  
nécessaires à son élaboration.

avec nos remerciements pour l'aide  
efficace qu'il nous a toujours appor-  
tée.



A nos Maîtres dans l'Externat

Monsieur le Docteur BAYLE  
Monsieur le Docteur BONHOMME  
Monsieur le Professeur FRESSINAUD-MASDEFEIX  
Monsieur le Professeur MARTIN  
Monsieur le Professeur HERMANN.

A nos Maîtres dans l'Internat :

Monsieur le Professeur AMSLER  
Monsieur le Professeur NAULLEAU  
Monsieur le Docteur FRESNEAU  
Monsieur le Docteur HY

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine et du Centre Hospitalier et Universitaire d'Angers

en témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.



A mon mari,

A mes fils,

A la mémoire de mon père

A ma mère,

A mes Beaux-Parents,

A ma famille,

A mes amis.



Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



CONTRIBUTION à l'ETUDE  
des PARALYSIES HYPOKALIEMQUES  
de la GLYCYRRHIZINE

-----



HISTORIQUE



## H I S T O R I Q U E

En 1946, REVERS découvrit l'action antalgique et sédatrice de la réglisse sur la muqueuse stomacale. Chez un certain nombre de malades soumis à ce traitement, il remarqua des accidents thérapeutiques : hypertension, œdèmes.

En 1950, MOLHUYSEN étudia l'action minéralotrope "DOCA Like" de la réglisse.

En fait, c'est l'adjonction malheureuse d'extrait de réglisse à un sel sodique de P.A.S. qui fournit l'occasion d'étudier de nombreux accidents hypokaliémiques.

CAYLEY rapporta vers 1950 : 3 cas d'hypokaliémie dont 1 avec paralysie chez des tuberculeux traités par du P.A.S.. Il ne découvrit pas d'étiologie. C'est STRONG en 1951 qui reconnut le rôle de l'extrait de réglisse dans la genèse des hypokaliémies par le P.A.S.

Il rapporta 2 Observations. La première concernait un tuberculeux pulmonaire qui après 13 jours de P.A.S. buccal présentait une asthénie musculaire avec crampes et une hypokaliémie à 150 mg°/.. avec alcalose. Le deuxième malade atteint de tuberculose pulmonaire, laryngée, rénale et cérébelleuse commença une hypokaliémie à la 4ème semaine du traitement.

En France, en 1960 le Professeur MOLLARET décrivit la première observation de paralysie par hypokaliémie survenant chez un sujet qui absorbait des boissons à base d'extrait de réglisse. Son élève Michel TOURNILHAC reprit cette observation dans son ouvrage : "Paralysie avec dyskaliémie".



Un homme de 31 ans, éthylique chronique, est hospitalisé dans le service du Professeur MOLLARET pour une quadriplégie flasque qui s'est installée par étapes successives en 60 heures.

L'examen clinique met en évidence un déficit moteur des 4 membres et du cou. Les réflexes sont perturbés de façon mal systématisée. La contraction idiomusculaire est abolie dans tous les territoires paralysés. Il n'existe pas de troubles de la sensibilité ; la conscience est intacte.

Ce tableau fait porter le diagnostic de paralysie avec hypokaliémie. Les investigations complémentaires sont orientées dans ce sens. L'examen du sang artériel indique une alcalose : pH 7,49, pression  $\text{CO}_2$  plasmatique totale : 91 volumes (41 mEq°/°), avec hypokaliémie à 1,5 mEq°/°, hypernatrémie (Na 148 mEq), hypochlorémie Cl : 96 mEq. Les urines sont pauvres en potassium ; l'E.C.G. inscrit des altérations caractéristiques de l'hypokaliémie.

Un traitement de KCl intra-veineux est institué. Après 24 heures de traitement le malade ne présente plus aucun signe neurologique objectif, mais reste très fatigué. L'apport ClK est maintenu jusqu'à ce que la kaliémie atteigne 4,8 mEq °/°.

Après une dizaine de jours de recharge potassique, le malade peut recommencer à mener une vie normale.

Devant cette quadriplégie avec hypokaliémie et alcalose, accompagnée d'une hypertension discrète, on élimine une étiologie digestive ou rénale. Il n'existe pas d'albuminurie : l'urée sanguine, la P.S.P. et le coefficient de VAN SLYKE sont normaux. L'uroculture est négative ; l'urographie intra-veineuse montre l'existence d'un rein en fer à cheval.

On pense essentiellement à un syndrome de CONN.

- 1° - Cependant, l'élimination urinaire de 17 cétostéroïdes et des 17 hydroxycorticostéroïdes est normale.
  - le taux de l'aldostéronurie est normal à 7 reprises.
- 2) - Le rétropneumopéritoine est difficile à interpréter étant donné l'existence de l'anomalie rénale, cependant, la surrénale gauche est augmentée de volume.

L'interrogatoire du malade permet d'apprendre que celui-ci buvait à l'hospice de Ville Evrard, où il suivait une cure de désintoxication, environ 4 litres de "coco" par jour.



A titre expérimental ou soumet le malade à l'apport oral d'extrait de réglisse. Rapidement on note un déficit important du bilan potassique.

Au terme de ces investigations, la responsabilité de l'extrait de réglisse paraissait la plus vraisemblable.

Peu après sa sortie du Service en Juillet 58, le malade fut à nouveau interné à Ville Evrard et soumis au même régime alimentaire que précédemment.

En Septembre 58 nouvel épisode quadriplégique. On intervient alors, de peur de laisser passer un adénome surrénalien. La surrénale droite est normale, la surrénale gauche hypertrophiée est enlevée. En fait, la dissection de la glande montre un tissu surrénalien normal à la coupe et à l'examen histologique.

L'étiologie de cette déplétion potassique fut difficile à découvrir.

L'hyperaldostéronisme primaire fut éliminé devant l'acidité des urines avant le traitement, l'absence d'aldostéronurie et l'absence de tumeur lors de l'intervention chirurgicale.

Le malade dans les mois précédant son admission n'avait reçu aucun médicament du type A.C.T.H. ou hormones cortico-surrénaliennes qui auraient pu produire une importante déplétion potassique.

L'hypercorticisme secondaire à son tour évoqué fut rapidement écarté.

Une néphropathie primitive avec perte de K devait être discutée d'autant plus que le malade avait un rein en fer à cheval. Ceci fut rapidement éliminé.

Il restait comme étiologie possible l'ingestion abusive d'extrait de réglisse. Le malade éthylique potomane buvait 4 à 6 litres par jour d'une boisson préparée à l'hôpital de Ville Evrard.

Pour affirmer le diagnostic, l'expérimentation menée sur le malade lui-même fournit les indications décisives. Un extrait de réglisse provenant de l'hôpital psychiatrique fut administré pendant 3 Jours à des doses correspondant à celles qu'il absorbait durant son séjour à l'asile.

Le bilan potassique positif avant l'épreuve, se négativa dès le 2ème jour.



A la suite de cette observation, de nombreux cas d'hypokaliémies secondaires à l'ingestion prolongée d'extrait de réglisse furent rapportés.

Le Professeur MINVIELLE de Montpellier publie en 1960 deux observations de paralysies avec hypokaliémies.

- Le 1er malade; éthylique chronique, sans trouble somatique particulier, fit deux séjours dans le service de neurologie. Lors du premier séjour il se plaint de douleurs musculaires et l'on constate à l'examen un déficit moteur distal au membre inférieur gauche et à la main gauche avec attitude évoquant la griffe cubitale. Les réflexes achilléens sont abolis, les rotuliens faibles, rétrocession rapide sans traitement.

Quelques semaines plus tard, deuxième épisode à début brutal, atteignant les quatre extrémités avec modification des réflexes, hypokaliémie, hypernatrémie, alcalose, polyurie. Coeur irrégulier, stigmates d'hypokaliémie à l'E.C.G., guérison rapide sans administration de K.

- Le 2ème malade, est également un éthylique chronique, interné de ce fait à l'hôpital psychiatrique. A plusieurs reprises présente des épisodes de faiblesse des extrémités ou des douleurs atypiques.

En 1958, parésie plus nette, accompagnée d'aréflexie qui rétrocede en quelques jours. En 1959 épisode à peu près identique. Une hypokaliémie majeure est alors découverte. Guérison rapide accélérée par la recharge potassique. En outre, hypertension élevée, polyurie.

Après avoir éliminé toute autre cause à ce "pseudo syndrome de CONN", la réglisse fut mise en cause. Une expérimentation permit de prouver que les malades réagissaient favorablement à l'arrêt de boisson à base de réglisse, tandis que la reprise de celle-ci amenait à nouveau un déficit potassique.

En 1961, communications de GARCIN et Collaborateurs, de JENNY et Collaborateurs, de DUPRE et Collaborateurs.

En 1962, GUENEL et Collaborateurs publient un nouveau cas de déplétion potassique avec parésies.

En 1963, le Professeur MINVIELLE expose dans la Presse



Médicale deux observations de paralysies avec hypokaliémie et fait une étude physiopathologique de la réglisse très intéressante.

En 1964, FREYCON et Collaborateurs rapportent un cas d'intoxication à la réglisse avec paralysie hypokaliémique, tétanie et hypertension artérielle.

°  
°   °



## CHAPITRE I

ROLE PHYSIOLOGIQUE du POTASSIUM

=====



## ROLE PHYSIOLOGIQUE DU POTASSIUM

L'apport, la répartition et l'élimination du potassium ne subissent que de faibles variations chez l'homme normal.

### APPORT -

L'apport quotidien de potassium chez un sujet dont l'alimentation est normale est de 2 à 6 g. par 24 Heures . Les besoins journaliers sont de 1,5 à 2 g. par jour.

Les aliments végétaux constituent la principale source de potassium.

Aliments très riches en potassium = plus de 400 mg pour 100 g.

- Nescafé 4.000 mg pour 100 g - Cacao - Chocolat - mélasse
- Fruits et légumes secs
- Abricots - bananes - épinards - carottes.
- Vin 100 mg pour 100 g    1 g par litre

Aliments à teneur modérée :

- Pain - légumes frais - fruits frais - viande - oeufs et poissons - fromages.

Il résulte de cela que la carence d'apport en potassium est exceptionnelle, sauf chez les malades alimentés artificiellement.

L'absorption par l'estomac est nulle, elle se fait essentiellement dans l'intestin grêle. Elle est très importante puisque 90 % de la dose ingérée se retrouve dans l'organisme.

### REPARTITION -

Chez un adulte moyen, la quantité d'ion  $K^+$  est d'environ 3.000 à 3.500 mEq ( 120 à 240 g ).

S'il est relativement facile d'évaluer la quantité de potas-



sium échangeable à partir du volume de dilution du radiopotassium 42 et de pratiquer le dosage du potassium plasmatique par la méthode photométrique, il est beaucoup plus délicat d'évaluer le potassium intracellulaire.

Le potassium est réparti à des concentrations très différentes dans deux secteurs : cellulaire (KI) et extracellulaire (KE)

- Dans les cellules. Le potassium est le cation majeur ; la concentration moyenne est de 115 mEq/litre d'ion  $K^+$ . Il représente 98% du K total. On le retrouve principalement dans les hématies, les muscles striés, le myocarde.

Il semble que la majorité du K intracellulaire soit libre et ionisée. Une partie de celui-ci se trouve liée aux protéines et au glycogène.

- Les liquides extracellulaires ne contiennent que 2% du capital potassique total soit 60 mEq environ.

Dans le plasma, le taux du K est faible = 4,5 mEq/l. Il s'oppose au taux massif du Na = 136 à 144 mEq/l. Le potassium interstitiel est de 0,5 mEq/Kg. Le potassium osseux de 4,3 mEq/Kg.

Dans les liquides digestifs, la concentration est plus élevée que dans le plasma.

Dans le L.C.R. le taux du  $K^+$  est de 2,5 mEq/l.

Cette inégale répartition du potassium dans les deux secteurs mérite d'être soulignée. Toute perturbation en dehors des limites physiologique est lourde de conséquence. La régulation du K est assurée d'une part par les échanges entre les secteurs cellulaires et extracellulaires, d'autre part, par l'élimination intestinale et rénale.

Les échanges entre la cellule et le secteur extracellulaire se font à travers la membrane cellulaire perméable au Na et au K. La pauvreté en Na de la cellule ne peut s'expliquer que par un processus d'expulsion continue du Na, la cellule jouant alors le rôle d'une véritable pompe à sodium. La richesse en K de la cellule peut s'expliquer par un simple équilibre de DONNAN, mais en fait il est probable qu'il existe un transport actif du K.



Les mouvements du K sont liés :

1 - à l'état du milieu extracellulaire, en particulier le pH.

En cas d'alcalose, les acides faibles des tampons cellulaires libèrent des ions  $H^+$  qui passent dans le L.E.C.

Ils sont échangés par des ions  $K^+$  qui passent du plasma dans les cellules, ce qui explique qu'alcalose et hypokaliémie coexistent habituellement.

2 - au métabolisme cellulaire.

L'anabolisme protidique entraîne un accroissement de l'entrée du  $K^+$  dans les cellules, ce qui explique le besoin accru en  $K^+$  au cours de la croissance.

L'anabolisme glucidique nécessite des ions  $K^+$  qui sont prélevés dans le secteur extracellulaire. C'est pourquoi l'ingestion ou l'injection de glucose est suivie d'une baisse de la kaliémie. De même l'insuline en favorisant la glycogénèse provoque un mouvement du  $K^+$  vers les cellules.

ELIMINATION.

L'élimination du  $K^+$  se fait par deux voies inégales.

a) l'élimination extrarénale =

Les selles contiennent de 5 à 15 mEq par 24 heures de  $K^+$  soit 10%. Au cours des diarrhées cette élimination peut devenir beaucoup plus importante.

L'élimination par la sueur est négligeable, car sa concentration est faible : 5 à 20 mEq/l.

b) l'élimination rénale =

L'élimination est avant tout urinaire = 45 à 90 mEq par 24 heures, soit 90 % du  $K^+$  sont éliminés par les urines.

L'élimination rénale se fait en trois temps successifs :  
filtration glomérulaire, puis au niveau du tube contourné proximal réabsorption du  $K^+$  en échange avec des ions  $H^+$  grâce à l'anhydrase carbonique, enfin, sécrétion de  $K^+$  au niveau du tube contourné distal en échange avec des ions  $Na^+$ .

On voit la kaliémie s'abaisser :

- après un apport insuffisant : la fuite urinaire de  $K^+$  persiste, ceci conduisant à la notion d'excrétion rénale obligatoire du  $K^+$ . Cependant, l'excrétion peut s'adapter en fonction de la carence et de l'état du rein.

- Dans les déplétions potassiques pures importantes, d'origine digestives ou alimentaires, la kaliurie peut s'abaisser à 3 mEq/jour après une ou deux semaines et ne remonte que lorsque la kaliémie se normalise. Mais, quand à l'hypokaliémie est associée une alcalose, il persiste toujours une importante kaliurèse.



- Dans les déplétions potassiques d'origine rénale le rein ne peut s'adapter et la kaliurie reste élevée.

- en cas d'acidose : l'excrétion du  $K^+$  est diminuée du fait que les cellules tubulaires rénales secrètent des ions  $H^+$  en échange d'ions  $Na^+$  réabsorbés dans le liquide tubulaire.

La kaliurie peut s'élever :

- après un apport excessif et en cas d'alcalose : soit par perte d'acide chlorhydrique à la suite de vomissements répétés ou d'aspirations gastriques non contrôlées, ou par surcharge alcaline par administration de bicarbonates, soit du fait d'un traitement par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Toute alcalose en élevant la kaliurie aggrave l'hypokaliémie.

Le dispositif régulateur de l'élimination potassique est mal connu.

L'aldostérone joue un rôle prépondérant dans ce domaine. Elle agit en favorisant les échanges  $Na^+ \rightleftharpoons H^+$  au niveau du tube proximal et  $Na^+ \rightleftharpoons K^+$  au niveau du tube distal, et par là stimule la réabsorption du  $ClNa$  et l'excrétion du  $K^+$ .

L'administration prolongée d'aldostérone provoque une augmentation du  $Na^+$  total et une diminution du  $K^+$  dans les cellules et les espaces extracellulaires. La fuite de  $K^+$  est compensée par l'entrée de  $Na^+$  dans les cellules. Cette alcalose extracellulaire avec hypokaliémie est caractéristique de l'hyperaldostéronisme primaire.

Par contre, l'insuffisance corticosurrénale ou les antialdostéroniques en inhibant la réabsorption sodique au niveau de la partie distale du tube rénal sont cause de rétention potassique.

En fait, il semble bien qu'il existe une auto-régulation rénale indépendante, l'excrétion du  $K$  étant directement liée à la composition du plasma péritubulaire (expérience d'ORLOFF et DAVIDSON 1959).



Notre première observation est la suivante :

Monsieur BOU ..... 54 ans - 16 Mars 1960

- l'histoire de ce malade commence en 1952.

A cette époque, alors qu'il était employé aux ardoisières, sont apparus des épisodes d'impotence fonctionnelle transitoires. Se rendant à son travail, il lui arrivait parfois de ressentir une brusque et intense fatigue musculaire ; il ne tombait pas et restant parfaitement conscient il avait le temps de s'allonger au bord de la route. Pendant 15 à 60 minutes il était incapable de se relever et de marcher, puis sentait ses forces revenir et reprenait sa route. Il pouvait ensuite effectuer sa journée de travail normalement.

Des habitudes éthyliques avaient fait placer ces défaillances sous une rubrique compromettante et de fait, ces épisodes se renouvelant et finalement entravant son travail, il fut hospitalisé en 54 avec le diagnostic de polynévrite éthylique. Il avoue 4 litres de vin par jour et son psychisme ne favorise pas l'interrogatoire. Il vit seul, célibataire et nous n'obtenons pas d'autres renseignements intéressants de son passé.

L'examen à cette époque était aussi décevant :

- marche possible avec attitude en antétraction et élargissement du polygone de sustentation.
- une certaine raideur du tronc et des membres, mais la force musculaire segmentaire était normale.
- il n'y a pas d'atrophie musculaire systématisée, pas de troubles sensitifs subjectifs ou objectifs au niveau des membres et les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont normaux, sauf l'achilléen droit qui ne peut être retrouvé.

Tout cela n'entraîne pas la conviction et le diagnostic de polynévrite ne peut être retenu.

La poursuite de l'examen amenait à des constatations d'ordre négatif :

- absence de signes pyramidaux
- absence de signes cérébello-vestibulaires
- pas d'atteinte des paires crâniennes.



Deux faits positifs attirent alors l'attention :

- le faciès qui fait penser à une maladie de CROUZON (dysostose crânio-faciale) ;

- .. écart pupillaire supérieur à la normale
- .. racine nasale enfoncée

Mais les radiographies ne sont pas déterminantes. Il n'y a pas la casque frontal classique.

- l'existence de troubles vasomoteurs considérables aux extrémités : mains et pieds sont le siège d'une érythrose et surtout d'une sudation avec des alternances de vaso-constriction et de vaso-dilatation surtout nettes à la face et aux mains.

le faciès particulier

les troubles vaso-moteurs

l'abolition d'un réflexe achilléen droit

tels sont les signes bien disparates proposés en 1954 pour l'établissement d'un diagnostic.

Les examens complémentaires alors pratiqués sont tous normaux

- examen oculaire et F.O.
- réactions sérologiques
- bilan humoral

Mais la ponction lombaire systématique montre alors à la grande surprise des observateurs une dissociation albumino-cytologique :

... éléments 3 à 10/mm<sup>3</sup>

... albumine 1g à 1,5 g

Malgré des progrès cliniques et une amélioration de l'état général liés sans doute à la suppression de l'imprégnation alcoolique, Monsieur B.. tant du fait de son psychisme ralenti que de l'existence de troubles cliniques et biologiques inexpliqués, n'est pas autorisé à reprendre son activité et vient à l'hospice.

De son interrogatoire, nous retenons essentiellement ces phases transitoires d'impotence fonctionnelle et nous demandons :

- à ce qu'il reprenne une activité intra muros

- . vaisselle
- . balayage
- . exercices physiques modérés.

- et qu'il nous signale tout épisode de défaillance musculaire comparable à ceux retrouvés par l'interrogatoire.

En fait pendant 6 ans, ce malade est oublié ; aucun incident



ne le signale à l'attention des médecins. Très appliqué à ses petits travaux ménagers et craignant de les abandonner, il reste muet sur des incidents mineurs qui seraient survenus pendant cette période mais qui n'ont jamais abouti aux grands déficits signalés plus haut.

Le 16 Mars 1960, le malade présente une sorte de quadriplégie flasque.

L'impotence s'est installée de façon rapidement progressive en 48 heures. Il éprouve d'abord des difficultés à laver et à essuyer la vaisselle, difficultés à marcher. Et le 16 au matin, l'impotence est quasi-totale. Le malade ne peut se lever.

Immobile dans son lit, profondément asthénique, il parle avec difficulté, n'articulant pas les mots. Les traits du visage sont affaissés, le maxillaire inférieur tombant.

Il est incapable de s'asseoir dans son lit; les mouvements de flexion-extension des membres sont possibles, mais sans force et le malade est incapable de maintenir la cuisse fléchie sur le bassin, la jambe étant étendue.

La nuque est ballante.

L'hypotonie et le déficit moteur se manifestent encore spontanément au niveau des muscles orbiculaires des yeux et de la bouche. La mastication est impossible.

L'étude des réflexes ostéo-tendineux les montre faibles, mais présents, sauf les achilléens et médioplantaires non retrouvés. On remarque aussi l'abolition des réflexes idio-musculaires. Les réflexes cutanés existent normaux, mais à droite on trouve à plusieurs reprises une ébauche d'extension sans que l'on puisse conclure à un BABINSKI.

L'examen de la sensibilité est normal. Le malade ne souffre pas. Il n'y a ni troubles sphinctériens, ni troubles trophiques ; les paires crâniennes sont normales.

Les troubles sympathiques antérieurement constatés ont disparu. Ajoutons enfin que la conscience est parfaitement conservée, qu'il n'existe pas de troubles de la déglutition.

Donc il s'agit d'une impotence fonctionnelle généralisée sans paralysie vraie.



L'examen général amène à faire les constatations suivantes :

- langue sèche et soif vive : on remarque d'ailleurs les jours suivants l'importance de cette polydipsie et l'existence d'une polyurie atteignant 4 litres par 24 heures.
- coeur normal, pouls régulier à 80.
- la T.A. à 18/10 va présenter les jours suivants des oscillations importantes ; ainsi le 19 Mars on trouve  
26/12 le matin  
17/12 1'après-midi.

Cette impotence fonctionnelle globale sans paralysie vraie, associée à la soif et à l'hypertension, chez un sujet qui a présenté antérieurement des épisodes d'asthénie musculaire fait penser à une pseudo-paralysie par déficit potassique et le diagnostic est immédiatement confirmé

par - le dosage du K sanguin : on trouve 1,79 mEq le 16 Mars  
2 mEq le 17 mars

au lieu des 5 mEq normaux.

- un électrocardiogramme pratiqué immédiatement montre également des signes d'hypokaliémie :

... diminution de l'amplitude de l'onde T qui est aplatie, élargie  
... apparition d'une onde U  
... sous dénivellation de ST

Le potassium urinaire, le 16 Mars est de 1540 mg/24 heures, c'est-à-dire environ 40 mEq/24 heures ce qui est pratiquement normal.

Par ailleurs, le bilan électrolytique met en évidence une alcalose à 36 mEq/litre.

Le chlore est à 95,4 mEq/l

Le Na à 146 mEq/l

Les autres examens pratiqués sont moins intéressants :

la glycémie..... : 1,35 g/l

l'urée sanguine ... : 0,20g/l

La ponction lombaire montre que le liquide céphalo-rachidien est très hypotendu : il faut aspirer le liquide à la seringue et on ne peut en retirer qu'un centimètre cube.

albumine ..... : 2 g/l

Le traitement palliatif institué réalise en même temps une épreuve de charge en potassium. Le malade absorbe par la bouche ou en perfusion veineuse 8 à 10 g de chlorure de potassium par jour. Malgré quoi :

- les signes cliniques ne s'effacent que très lentement



- les signes biologiques témoignent pendant plusieurs semaines d'une hypokaliémie et d'une hyperkaliurie.

Le 21 Mars 1960 le K plasmatique est à 3,1 mEq/l  
K urinaire à 190 mEq par 24 heures.

Le 24 Mars 1960 le K plasmatique est enfin de retour à la normale : 4,5 mEq/l  
le K urinaire est toujours élevé : 114 mEq par 24 Heures.

L'électrocardiogramme est le premier à manifester une amélioration de la situation de la fibre musculaire.

Dès le 18 Mars la sous-dénivellation de ST a disparu, l'onde U n'est visible qu'en V<sub>2</sub> et V<sub>3</sub>. L'espace QT est un peu allongé.

Le 24 Mars l'électrocardiogramme est absolument normal.

Ce même jour le malade commence à s'asseoir dans son lit et à s'alimenter. L'asthénie musculaire disparaît progressivement et au début d'Avril Monsieur B. pourra reprendre ses activités ménagères.

En conclusion : il s'agit d'une hypokaliémie avec alcalose.

Ainsi se trouvent réalisés les éléments essentiels du syndrome de CONN :

- |                                          |   |                        |
|------------------------------------------|---|------------------------|
| - asthénie musculaire                    | } | sur le plan clinique   |
| - polyurie et polydipsie                 |   |                        |
| - hypertension artérielle                |   |                        |
| - hypokaliémie                           | } | sur le plan biologique |
| - hyperkaliurie                          |   |                        |
| - alcalose                               |   |                        |
| - altérations significatives de l'E.C.G. |   |                        |

Puis, d'Avril 1960 jusqu'en Mars 1962, le malade se porte bien.

En Octobre 1960, un bilan ionique est normal. Par ailleurs, une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide dont les examens cliniques et cyto-bactériologiques sont normaux et le BW négatif.

En Mars 1962, le malade consulte pour une dermo-épidermite de la jambe droite. On en profite pour faire un examen complet. La T.A. est à 18/8.

Les examens cardio-vasculaires, pulmonaires, sont normaux.



L'examen neurologique :

- Force musculaire normale, tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs
- Tonus normal.

Aux membres inférieurs :

- réflexes rotuliens normaux, achilléens non retrouvés  
idiomusculaires retrouvés à gauche, abolis à droite  
cutané plantaire en extension à droite.

Aux membres supérieurs :

- réflexes styloradial, bicipital et tricipital non retrouvés à droite. Seul le bicipital est retrouvé à gauche.

La sensibilité superficielle est normale à tous les niveaux.

L'examen des paires crâniennes est normal.

Pas de signes cérébelleux.

L'examen digestif :

- foie : petit, dur ; circulation collatérale.

On demande un ionigramme : celui-ci est perturbé dans le  
sans d'une hypokaliémie discrète à 5,6 mEq/l avec des bicarbonates à 27,9mEq/l

Le chlore est à 95,4, le Na à 138 mEq/l

Le potassium urinaire est normal : 47,6 mEq/24 heures.

Le cholestérol est à 1,65, le Mac Lagan à 4.

En AVRIL 1962.

Nouvel épisode paralytique. Il s'agit encore d'une quadriplégie flasque avec diminution des réflexes ostéo-tendineux, perte des réflexes idio-musculaires et hypertension importante et variable (25/12).

Le ionogramme plasmatique met en évidence une hypokaliémie à 2,5 mEq avec alcalose à 29,7 mEq .

En interrogeant le malade, on apprend que, éthylique repent, il absorbe de 3 à 4 litres de coco par jour.

Une thérapeutique de recharge en  $K^+$  amène un retour de la kaliémie à la normale en 15 jours environ.

Le malade est soumis désormais à un régime sans glycyrrhizine. Il ne présente plus d'accidents neuro-musculaires.



Mais sa T.A. reste élevée et le 28.9.62 il fait brutalement une hémorragie cérébrale au cours d'un accident hypertensif. Le malade sombre rapidement dans un coma profond et meurt dans la journée.

#### L'autopsie :

Montre : - Une volumineuse hémorragie de la base du cerveau au contact de l'hexagone de WILLIS où il existe une petite poche anévrysmale au contact de la portion terminale de la carotide interne.

un foie siège d'un remaniement cirrhotique accentué  
un myocarde d'aspect sub normal  
des reins paraissant normaux:

- Intégrité glomérulotubulaire et vasculaire
- Absence de sclérose et d'inflammation de l'interstitium.

Les seules modifications morphologiques sont d'ordre congestif : congestion des vaisseaux interlobulaires, en rapport probable avec une stase circulatoire peut-être pré-terminale.

Les surrénales : totalement cadavérisées et ininterprétables, mais macroscopiquement de volume normal.

#### D I S C U S S I O N -

Cette observation présente de nombreux points obscurs. Il semble néanmoins, que l'on puisse attribuer à l'extrait de réglisse un certain nombre des épisodes paralytiques sans autre étiologie expliquée et en particulier les derniers qu'il nous a été donné d'observer.



Monsieur LEG ..... Maurice - 60 ans.

Consulte le 24 Août 1962 pour troubles moteurs des membres inférieurs.

Antécédents -

Le malade, sans domicile fixe, est entré à l'hospice en 1958 à l'âge de 56 ans.

C'est un ancien légionnaire éthylique qui a fait des campagnes en Extrême-Orient, On relève un épisode pulmonaire vraisemblablement tuberculeux en 1920. Enfin, il a été opéré en 1956 d'une cataracte bilatérale. Poto-  
mane, il absorbe de 3 à 4 litres de "coco" par 24 heures.

Examen le 24 Août 1962 -

Malade de 60 ans déjà sénile.

- Examen neurologique :

- la marche est hésitante
- aux membres inférieurs : on constate

à droite

- .. un déficit moteur assez important = la force musculaire est très diminuée dans les mouvements de flexion-extension, abduction et adduction de la cuisse, de la jambe et du pied.
- .. le malade ne peut décoller que de quelques centimètres le talon du plan du lit.

à gauche

- .. le force musculaire est normale.

- aux membres supérieurs : on constate à gauche une diminution de la force musculaire qui serait en rapport avec un traumatisme de l'épaule subi en 1960.

- le tonus est normal.
- les réflexes ostéo-tendineux sont normaux tant aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. Les réflexes idio-musculaires sont abolis.

.. le cutané plantaire est en flexion, les réflexes cré-  
mastériens et cutanés abdominaux retrouvés.

- il n'existe pas de troubles sensitifs, pas de troubles de la coordination des mouvements, ni de l'équilibre.

- l'examen des paires crâniennes est normal.

- Examen cardio-vasculaire :

- pouls : 72
- T.A. : 21/10



- les artères sont indurées, battantes, signe de la sonnette au pli du coude, bruits du coeur assourdis.

Par ailleurs, l'examen est négatif.

En conclusion, le malade de 60 ans, artéro-scléreux, accuse une parésie du membre inférieur droit.

27 Novembre 1962 :

Malade descendu des dortoirs pour des troubles paralytiques des 4 membres.

L'examen montre des parésies atteignant surtout la racine des 4 membres. Impossibilité de garder le bras tendu dans l'attitude du serment, de le décoller du plan du lit. Le malade ne peut s'alimenter seul.

L'examen neurologique montre des troubles de la motricité importants ; sans paralysie vraie, mais avec une perte globale qui peut être cotée 2/5.

Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles, mais conservés. On ne retrouve pas les réflexes idio-musculaires.

Il n'existe pas de troubles de la sensibilité et la coordination ne peut être explorée.

L'examen clinique est, par ailleurs, normal, en dehors d'artères dures et d'une hypertension artérielle à 20/12.

Devant cette parésie brutale, on évoque un trouble métabolique et on demande :

- a) un ionogramme plasmatique : celui-ci met en évidence une acidose gazeuse : pression  $\text{CO}_2$  - 16,2 mEq/l , une hypokaliémie importante à 1,84 mEq/l avec hypochlorémie importante : Cl = 88,7 mEq, Na = 136 mEq/l. Les taux d'urée 0,17 et de protides 15,1 mEq sont normaux, l'hématocrite est à 44 %
- b) un électro-cardiogramme qui montre des signes d'hypokaliémie :
  1. Altération des segments ST et T
    - . en standards : Ondes T négatives
    - . en précordiales : T négatifsous-dénivellation du ST
  2. Onde U très positive en  $V_4$  -  $V_5$  -  $V_6$
  3. Allongement de l'espace QT qui est à 60/100 de seconde, alors qu'il ne devrait être que de 39/100 de seconde pour un rythme à 60.



- c) l'élimination urinaire du potassium est normale : 33,75 mEq/24 h.
- d) enfin, l'étude du L.C.R. met en évidence une discrète hyperalbuminorachie à 0,62 g/l avec un potassium à 2,99 g/l.

#### EVOLUTION.

On pose une perfusion de 500 cm<sup>3</sup> de serum glucosé avec 5 grs de ClK pendant 3 Jours et on fait ingérer au malade 4 grs de ClK par la bouche . Le malade s'améliore rapidement tant au point de vue clinique que biologique.

Le 3 Décembre, la kaliémie était à 3,8 mEq/l et le 10 Décembre à 4,11 mEq/l.

Par ailleurs, les autres perturbations électrolytiques étaient rapidement corrigées.

L'E.C.G. du 30 Novembre 1962 montrait encore des signes modérés d'hypokaliémie. Le 8 Décembre 1962 il était pratiquement normal.

Le malade n'absorbe plus de "coco" et depuis sa sortie du Service en Avril 1963, il n'a pas refait d'accidents paralytiques.



28.11.62 - Le malade est entré dans le service des chroniques le 27.11 à la suite de parésies importantes localisées surtout au membre inférieur droit et au bras droit. Les parésies sont apparues en 48 heures sans ictus, sans fièvre, sans épisode hypertensif.

ANTECEDENTS :

- à l'âge de 4 ans<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, le malade a fait une coxopathie gauche (il est difficile de savoir le diagnostic exact, il s'agissait peut-être d'une coxalgie). Il a gardé une impotence fonctionnelle quasi-totale de sa hanche.
- en 1944, il a été traité pour une gale.
- en 1952, méloena important avec anémie à 1.500.000. Les examens pratiqués ne permirent pas de trouver une étiologie précise ; ces hémorragies furent mises sur le compte d'une insuffisance hépatique.
- Enfin, il existe une imprégnation éthylique importante (en moyenne 2 à 3 litres par jour). C'est un potomane qui absorbe 3 à 4 litres de liquides par jour dont une quantité importante de "coco".

EXAMEN :

L'examen neurologique met en évidence un déficit moteur droit.

- Au membre inférieur droit les mouvements spontanés ne sont pas entièrement abolis, mais leur amplitude très diminuée. En particulier il ne peut décoller le talon droit du plan du lit.

- Au membre supérieur droit les troubles sont moins accentués ; cependant le malade peut manger seul.

A gauche, il existe peu de troubles moteurs. On note néanmoins, que dans l'attitude du bras tendu, le malade se fatigue vite et que la main gauche baisse rapidement.

- le tonus musculaire est sub normal

- l'examen des réflexes montre :

- ... une diminution des réflexes ostéo-tendineux.
- ... une conservation des réflexes cutanés abdomineux et crémastériens.
- ... un cutané plantaire en flexion.
- ... une abolition des réflexes idio-musculaires.
- ... il n'existe pas de troubles de la sensibilité, ni de la coordination.



... enfin, l'examen des paires crâniennes ne met pas en évidence d'atteinte neurologique.

- L'examen cardio-vasculaire est normal : T.A. à 17/10.

Devant ce tableau, le diagnostic d'hypokaliémie est évoqué.

Le Ionogramme met en évidence :

- une hypokaliémie à 1,12 mEq/l
- une alcalose à 27 mEq/l
- une hyponatrémie à 81,6 mEq/l

l'E.C.G. montre des signes manifestes d'hypokaliémie :

- onde T négative
- onde U faiblement positive
- QT allongé.

#### TRAITEMENT :

Les 28 et 29 Novembre on pose au malade une perfusion de glucosé avec 6 grs de ClK, puis on administre 4 grs. de ClK per os.

#### EVOLUTION :

L'amélioration clinique est rapide, par contre du point de vue électrolytique et électrographique les perturbations persistent longtemps.

Le potassium est à 3,6 mEq/l le 3 Décembre, à 3,54 mEq/l le 8 Décembre, à 3,12 mEq/l le 15 Décembre.

De façon concomitante la réserve alcaline demeure élevée ; les bicarbonates sont à 27 mEq/l le 3 Décembre, 32,40 mEq/l le 8 Décembre , 31,50 mEq/l le 15 Décembre.

Enfin, le 26 Décembre tout est rentré dans l'ordre :

- bicarbonates : 25,22 mEq/l
- potassium .. : 4,25 mEq/l

L'E.C.G. s'améliore lentement, et il ne redevient normal que le 26 Décembre 1962.



Pendant son séjour dans le Service, on est frappé par une polyurie : 2 500 l. jusqu'à 3 500 l./24 heures avec polydipsie.

Le malade quitte le Service des Chroniques le 26 Décembre 1962.

Le 26 Mars 1963, 3 mois plus tard, nouvel épisode paralytique.

Il s'agit cette fois d'une quadriparésie, la force musculaire est diminuée aux 4 membres mais non abolie.

Du point de vue réflexes :

- le rotulien est conservé à gauche
- le rotulien n'est pas retrouvé à droite
- les achilléens sont retrouvés.

Aux membres supérieurs les réflexes sont peu vifs, mais retrouvés.

Les réflexes idio-musculaires sont inexistants.

On ne retrouve ni crémastérien , ni cutané abdominal.

Devant ce tableau, il est facile de penser à une nouvelle hypokaliémie d'autant qu'on apprend par l'interrogatoire que le malade s'est remis à boire 1,5 litre de "coco" par jour.

On demande un Ionogramme : K = ..... 2,56 mEq/l

Chlore ....85 mEq/l

un E.C.G., qui confirme le diagnostic : rythme irrégulier par arythmie extra-systolique réalisant un bigéminisme en D<sub>2</sub> , allongement de QT à 52/100 seconde , sous dénivellation de ST ; onde U visible en V<sub>3</sub>.

On constate une polyurie à 3 litres en rapport vraisemblablement avec une polydipsie.

On institue un traitement de Chlorure de K per os à 6 gr. par jour et rapidement on constate une amélioration clinique et biologique.

Le 5 avril, le potassium sanguin est à 3,2 mEq/l et le 19 avril à 5,8 mEq/l (surdosage thérapeutique).



L'E.C.G. du 5 avril est redevenu pratiquement normal.

Le 26 Avril, le malade remonte dans les dortoirs et depuis se garde bien d'absorber du "coco", aussi n'a-t-il jamais fait de rechutes.



Monsieur MIR ..... Gaston - 76 ans.

Le premier accident paralytique a eu lieu en Mai 1963.

Brusquement dans l'après-midi du 9 Mai, le malade s'écroule sur la voie publique.

Ce malade, sans antécédent particulier, est un éthylique chronique qui s'enivre dès qu'il a un peu d'argent, et qui remplace les jours de misère, le vin par du "coco". Il en absorbe en moyenne 2 ou 3 litres par jour.

A l'examen on constate une quadriplégie flasque.

Immobile dans son lit, il est dans l'incapacité de se lever. Son faciès est rouge, il y a vraisemblablement une imprégnation éthylique surajoutée.

- Aux membres inférieurs, l'impotence est presque totale, il existe une hypotonie importante, sans trouble sensitif. Les réflexes ostéo-tendineux sont faibles, mais présents.
- Aux membres supérieurs, la force musculaire est diminuée mais moins qu'aux membres inférieurs :
  - on retrouve une hypotonie avec abolition des réflexes ostéo-tendineux
  - enfin, on constate la perte des réflexes idio-musculaires. Les réflexes cutanés sont normaux, les paires crâniennes également.

L'examen général met en évidence :

- ... une arythmie à 88-90 par minute
- ... une T.A. à 15/6
- ... des signes de bronchite avec expectoration muco-purulente.

Devant ce tableau, on pratique :

- 1) un Ionogramme qui met en évidence une alcalose à 36 mEq/l, une hypokaliémie à 2,2 mEq/l
- 2) un E.C.G. sur lequel on constate des troubles de la repolarisation avec une onde U tardive, et par ailleurs une sous-dénivellation de ST en V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub>.



On prescrit un traitement de chlorure de K, tout d'abord 6 g. dans 500 cc de serum glucosé, ceci pendant 4 jours, puis 2 g. per os pendant 15 jours.

Au bout de 10 jours la kaliémie est à 5.54 mEq/l et la réserve alcaline à 26 mEq/l.

Le 16 Juillet 1964 nouvel épisode paralytique identique au précédent. Le malade présente une quadriplégie flasque.

Faut-il incriminer le potassium ?

Cela semble assez vraisemblable, aussi demande-t-on :

a) un Ionogramme plasmatique, qui révèle une hypokaliémie avec alcalose et hypernatrémie :

K = 1,5 mEq/l

P CO<sub>2</sub> = 30,5 mEq/l

Na = 149 mEq/l

Par ailleurs l'urée sanguine est à 0,32 g/l et l'hématocrite à 41 %.

b) un E.C.G. qui montre : - des signes d'hypokaliémie  
- sous-dénivellation du segment ST  
- onde U dans les précordiales.

c) le potassium urinaire à 38,8 mEq/24 heures

d) un dosage d'aldostérone qui est à 8 minog/24 heures ; ce qui est normal.

- On institue le traitement habituel : chlorure de potassium en perfusion lente à la dose de 6 g. par jour pendant 3 jours, puis 3 g. per os.

- L'amélioration clinique est très rapide. Les parésies rétrocedent complètement.



A ces 4 observations principales, nous pouvons en ajouter 2 autres moins typiques.

Monsieur GEO ..... 77 ans

Le 3 Août 1965, le malade s'écroule brusquement en sortant de l'Hospice. Ethylique chronique, suivi depuis longtemps pour une hypertension modérée (maxima 20-21), il boit en moyenne 1 l. à 1 l. 1/2 de coco par jour.

L'examen neurologique met en évidence :

- une diminution de la force musculaire du côté droit.
- des réflexes ostéo-tendineux rotuliens et achilléens diminués à droite, le réflexe cutané plantaire est en flexion.
- l'examen des paires crâniennes est normal.
- par ailleurs, il existe une difficulté d'élocution.

Le malade est très conscient, il comprend bien les ordres qu'on lui donne.

Donc, hémiparésie droite avec difficulté d'élocution.

Par ailleurs, la tension est à 27/15. On pratique un bilan électrolytique qui montre :

- une hypokaliémie à 1,5 mEq/l sans alcalose
- une urée à 0,27 g/l
- une hématoците à 44 %

Malheureusement du fait des vacances, le malade n'est pas étudié à fond. En particulier, il n'a pas eu d'E.C.G. à ce moment.

L'évolution fut très favorable. On institua un traitement de chlorure de potassium par voie buccale et on posa une perfusion de serum glucosé plus Solurutine papavérine novocaïne.

Dès le lendemain, le malade était beaucoup mieux, et en moins de 8 jours, il reprenait une activité normale ; tandis que la kaliémie atteignait 3,9 mEq/l et que la T.A. revenait à 20/11.



Dans cette observation , on retient :

- le caractère inhabituel de la paralysie, cependant des cas d'hémiplégies dûs à une hypokaliémie ont été signalés (observations de SIGUIER et collaborateurs.
- La T.A. particulièrement élevée = 27/15.
- Une hypokaliémie importante à 1,5 mEq/l que seule l'ingestion prolongée de réglisse explique.
- La régression rapide sous l'effet du traitement et la guérison sans séquelles.

Il est vraisemblable que le malade pendant cette période chaude de l'année absorba plus de coco qu'à l'ordinaire ce qui eut pour effet d'aggraver l'hypertension artérielle et d'amener une hypokaliémie. Quant à évaluer la part qui revient dans la genèse de l'hémiplégie à l'une ou à l'autre , cela est difficile.



Monsieur ROB ..... Joseph 68 ans.

Ce malade, depuis 1963 à l'hospice, souffre d'une polyarthrite rhumatismale dont le début remonte à 20 ans environ.

Actuellement, il y a atteinte de toutes les articulations des membres avec déformations importantes.

Les examens biologiques sont très perturbés = vitesse de sédimentation toujours entre 50 et 100 à la première heure, WAALER-ROSE = réaction positive, test au latex positif.

Tous les traitements ont été essayés pour enrayer l'évolution de cette P.C.R. = acide acétyl-salicylique ; sels d'or ; phenylbutazone ; antipaludéens de synthèse ; corticoïdes.

le 29 Août 1964.

Le malade consulte pour polydipsie. Il se plaint d'avoir la bouche sèche, ce qui le pousse à boire de grandes quantités de liquide dans la journée.

A l'examen on constate :

- une importante prise de poids ( 4 Kgs entre Mars et Août) sans oedème.
- un teint rouge avec varicosités des pommettes, bouffées congestives au visage
- une polyurie avec urines claires.

La tension artérielle est à 18/10. Les examens neurologiques et cardio-vasculaires sont normaux. Aussi n'attache-t-on pas d'importance aux troubles accusés par ce malade.

le 28 Septembre 1964

Brusquement un matin, le malade ne peut se lever et on est appelé à son chevet.

A l'examen, on constate :

- une quadriplégie flasque = la force musculaire est abolie aux 4 membres, la nuque est ballante, le malade ne peut absolument pas relever la tête.
- les réflexes rotuliens et achilléens sont faibles
- " cutanés plantaires sont en flexion



- les réflexes cutanés abdominaux sont normaux.
- la sensibilité est normale.
- la conscience est intacte.

Par ailleurs, il existe une polyurie : 2 à 3 litres par jour, en rapport avec une polydipsie.

Le reste de l'examen est normal.

On demande un ionogramme : celui-ci est objectif :

- une hypokaliémie à 1,36 mEq/l
- une alcalose à 33,5 mEq/l

L'E.C.G. est typique d'hypokaliémie.

L'urée est à 0,16 ; la glycémie à 0,80 g/l

La vitesse de sédimentation à 50 à la 1ère heure  
à 80 à la 2ème heure.

La paralysie du malade est donc manifestement due à l'hypokaliémie. Celle-ci a vraisemblablement une étiologie double :

- d'une part l'ingestion abusive de jus de réglisse ( 1 l. 1/2 à 2 l. par jour.
- d'autre part, un traitement corticoïde au long cours ( 15 mg de delta-cortisone par jour) ; cependant, le malade recevait 1 g. de ClK par jour.

#### EVOLUTION :

Le traitement habituel : ClK à raison de 6 g. par jour en perfusion pendant 2 jours puis 3 g. per os amène une guérison rapide des paralysies.

Le potassium sanguin se normalise en 1 mois environ.

Depuis, le malade se contente d'1/2 litre de jus de réglisse par jour. Il continue à prendre de 10 à 15 mg de delta-cortisone par jour.

Il n'a pas eu de nouvelles paralysies et, par ailleurs, le potassium sanguin est autour de 5 mEq/l.



### CHAPITRE III

#### Signes cliniques de l'HYPOKALIEMIE



## SIGNES CLINIQUES DE L'HYPOKALIEMIE

=====

La physiologie du potassium et son rôle dans l'excitabilité neuromusculaire et la contractilité musculaire permet d'expliquer la symptomatologie de son déficit.

Il existe alors essentiellement des désordres neuro-musculaires et cardio-musculaires dus à l'atteinte des muscles striés, des fibres lisses et du myocarde.

Dans les paralysies par hypokaliémie, sans préjuger de leur origine, il existe une phase pré-paralytique d'autant plus longue que la cause est moins brutale, marquée par une asthénie de plus en plus intense avec maladresse des mouvements, fatigabilité, lourdeur des membres inférieurs. Parfois même surviennent des phénomènes parétiques qui rétrocedent spontanément.

Dans l'intoxication par l'extrait de réglisse, on retrouve cette phase constamment et parmi les malades que nous présentons, plusieurs sont venus nous consulter pour une asthénie avant d'être soignés pour paralysie.

La phase paralytique est souvent déclenchée par un facteur intercurrent : froid, effort, infection aigue, rehydratation par voie parentérale ; prescription de diverses thérapeutiques : diurétiques, corticoïdes ; un de nos malades a vu son hypokaliémie aggravée par un traitement de corticoïdes.

Elle se manifeste :

### I - Par un syndrome neuro-musculaire

-----

Habituellement on observe une quadriplégie flasque : des paralysies débutent à la racine des membres inférieurs puis progressent peu à peu vers leur extrémité distale.



Elles s'étendent ensuite rapidement aux membres supérieurs, frappant successivement les muscles de la ceinture scapulaire, des bras, des avant-bras et des mains. Elles peuvent gagner enfin, les muscles du tronc et du cou.

On a pu constater également de façon moins fréquente des paralysies des muscles intercostaux et abdominaux et même, exceptionnellement, du diaphragme. Ces paralysies entravent évidemment la fonction respiratoire, mais nous n'avons pas constaté d'insuffisance respiratoire aiguë.

Les paralysies des nerfs crâniens sont exceptionnelles, cependant, on a pu observer des troubles de la déglutition, des muscles masticateurs, un ptosis bilatéral.

Parfois, on observe des paralysies beaucoup moins bien systématisées. Elles peuvent frapper les membres supérieurs avant les membres inférieurs, débiter par les extrémités distales. Elles peuvent prédominer d'un côté ou sur un groupe musculaire. Parfois, elles peuvent réaliser un tableau d'hémiplégie, de monoplégie, de diplégie brachiale ou même des atteintes parcellaires : paralysie faciale par exemple.

En CONCLUSION : si habituellement, on observe des quadriplégies complètes, toutes les formes cliniques peuvent en fait se voir.

Ce sont des paralysies de type périphérique, flasques avec hypotonie.

Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis ou diminués dans les territoires atteints. Parfois cependant ils sont normaux.

Le réflexe cutané plantaire est en flexion.

La contraction idio-musculaire paraît très souvent abolie. Ce signe est très évocateur de l'hypokaliémie.

Il n'y a pas de troubles de la sensibilité objective et si le malade se plaint souvent de crampes musculaires, fourmillements des extrémités, ces troubles sont en fait dus à l'alcalose qui accompagne l'hypokaliémie. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. Il n'y a ni troubles sensoriels, ni troubles psychiques. Le liquide céphalo-rachidien est normal.



## II - Un syndrome digestif

---

Un ballonnement intestinal avec parfois , ileus paralytique, témoigne de l'atteinte de la musculature lisse.

## III - Des manifestations cardio-vasculaires

---

Il y a peu de signes fonctionnels, le malade se plaint parfois d'extra-systoles.

A l'examen, le pouls est ample, dicrote, instable ; la tension artérielle est élargie du fait de la chute de la tension diastolique.

Parfois, on trouve un souffle systolique, un élargissement de la silhouette cardiaque à la radio.

Très fréquemment coexistent des troubles vasomoteurs périphériques : pâleur, hyperhémie conjonctivale, refroidissement des extrémités, hypersudation.

Les modifications de l'E.C.G. sont très caractéristiques.

Les signes électrocardiographiques sont faits essentiellement de troubles de la repolarisation.

1°) L'élément le plus spécifique est l'apparition d'une onde U d'importance exagérée.

Normalement celle-ci est un petit soulèvement très inconstant survenant après la fin de l'onde T, dont l'amplitude ne dépasse pas 0,1 mv.

En cas d'hypokaliémie importante (inférieure à 2 mEq/l), elle augmente d'amplitude, pouvant atteindre 2,5 mv.

Elle peut réaliser un crochetage de la 2<sup>e</sup> branche de T ou apparaître après la fin de T.

2°) L'onde T elle-même est modifiée. Elle devient aplatie isoélectrique, parfois même négative.

Le rapport  $\frac{U}{T}$  est en général supérieur à 1 dans 50 % des cas, lorsque la kaliémie est inférieure à 2,5 mEq/l.

3°) A cela, il faut ajouter :

- une sous dénivellation du segment ST qui n'est pas constante et qui augmente avec le degré d'hypokaliémie.
- un allongement de l'espace QT qui, pour certains auteurs, correspondrait à l'espace QU.



4°) De très fortes hypokaliémies peuvent encore entraîner :

- des altérations de l'onde P
- des troubles du rythme, en particulier extrasystoles presque toujours ventriculaires. Il n'y a pas de modification de l'espace PR ni de QRS qui restent normaux.

5°) Le groupement des signes les plus spécifiques est le plus souvent visible dans les dérivations D<sub>2</sub> et V<sub>3</sub> et on retiendra les caractères suivants :

- sous dénivellation de ST supérieure à 0,5 mv.
- onde U supérieure ou égale à 1 mv.
- rapport  $\frac{U}{T}$  supérieur ou égal à 1 dans la même dérivation.

6°) Il y a un rapport très exact entre le degré de l'hypokaliémie et les troubles de l'E.C.G..

Quand la kaliémie est inférieure à 2 mEq/l, l'E.C.G. est typique dans 90% des cas ; entre 2 et 2,5 mEq/l dans 60 % des cas ; au-dessus de 2,5 mEq/l l'E.C.G. est perturbé de façon variable.

#### EVOLUTION -

En l'absence de traitement, on peut voir survenir un collapsus cardio-vasculaire avec arrêt du coeur en systole.

Sous traitement, la régression des troubles de l'E.C.G. est plus ou moins rapide suivant la rapidité de la correction de la déplétion potassique.

Il y a en général retour de ST à la ligne isoélectrique, puis diminution de l'amplitude de l'onde U et enfin réapparition de l'onde T.

#### IV - Signes rénaux

Une hypokaliémie, quelle qu'en soit la cause, peut induire une néphropathie très particulière, révélée souvent par la découverte fortuite d'une protéinurie ou d'une élévation de l'urée sanguine.

En fait, ces néphropathies sont différentes suivant que la kaliémie est aiguë ou chronique. Lors d'une diarrhée très importante ou dans les suites d'interventions portant sur l'abdomen et nécessitant une aspiration digestive, on a vu survenir une insuffisance rénale majeure, voire anurique. Les désordres électrolytiques existent alors toujours, mais la chute du



potassium n'est qu'un des facteurs de l'insuffisance rénale. Aussi la thérapeutique ne doit-elle pas se contenter de corriger le déficit potassique, mais il est capital de rechercher et de traiter les autres causes concomitantes d'insuffisance rénale.

Par contre, une déperdition prolongée de potassium peut être isolée et entraîner une chute importante du capital potassique de l'organisme.

L'insuffisance rénale observée est alors moins spectaculaire, mais plus spécifique.

Cliniquement, on constate :

1) une insuffisance rénale chronique et modérée

Le taux de l'urée sanguine varie de 0,50 à 1,20 g/l. Les clearances de l'urée, de la créatinine, du mannitol, l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine sont altérées de façon modérée et proportionnelle. Les troubles se corrigent après administration de potassium.

2) une insuffisance des fonctions tubulaires.

La kaliopénie entraîne :

... a/ une insuffisance du pouvoir de concentration des urines.

Cette isosthénurie avec hyposthénurie est facilement mise en évidence par la densimétrie = la densité urinaire ne dépasse pas 1,012. Le volume de la diurèse est variable.

- L'isosthénurie s'associe souvent à une oligurie modérée autour de 500 ml.

Cette association d'oligurie et d'hyposthénurie sans insuffisance rénale majeure est caractéristique de la néphropathie kaliopénique.

- Par contre, paradoxalement, il n'est pas rare d'observer une polyurie à 3 ou 4 l. par 24 heures avec polydipsie.

Le mécanisme de ces troubles est obscur, la recharge potassique entraîne un rapide retour à la normale.

... b/ l'insuffisance de la régulation de l'équilibre acidobasique.

Au cours des déficits potassiques profonds, le rein est devenu incapable de jouer son rôle dans la régulation du pH sanguin.

En cas d'agression alcalotisiques du milieu intérieur, les urines paradoxalement sont acides du fait de la perte du pouvoir d'excrétion des ions  $H^+$  correspondant aux anions non volatils et de l'élévation du seuil de réabsorption des bicarbonates plasmatiques.



Le pH urinaire se fixe autour de 6, l'administration de sels alcalinisants n'en provoque aucune variation importante. On ignore encore si ces phénomènes sont dus à une tubulopathie acquise analogue à celle observée au cours d'autres désordres métaboliques ou s'il s'agit de la conséquence de modifications de la composition électrolytique des liquides de l'organismes.

De tels désordres réalisent habituellement une alcalose métabolique avec élévation du pH sanguin et de la réserve alcaline. Plus rarement, on observe une acidose métabolique.

Ces troubles disparaissent rapidement avec la réplétion potassique.

... c/ l'étude de l'excrétion urinaire des cations montre une insuffisance tubulaire à faire varier l'excrétion du sodium et du potassium.

3) à cette insuffisance des fonctions du rein s'ajoutent encore :

- une protéinurie modérée mais constante dont l'analyse immunologique montre l'origine tissulaire.
- une leucocyturie dont le débit est entre 3.000 et 100.000 par minute sans infection urinaire.
- des lésions histologiques très spécifiques = zones de vacuolisation de l'épithélium tubulaire, surtout marquées au niveau des tubes proximaux.

Des ponctions biopsies successives ont montré que les lésions vacuolaires pouvaient revenir à la normale en quelques mois après établissement d'un équilibre potassique correct.

#### EVOLUTION -

Après correction du déficit potassique, la guérison totale est obtenue dans un bref délai.

La bénignité du pronostic demande cependant quelques réserves, des néphropathies kaliopéniques ont parfois été mortelles mais il s'agissait



chaque fois de déficits dus à une déplétion urinaire au cours de néphropathies chroniques.

### Signes biologiques de l'hypokaliémie

- 1) Le signe biologique essentiel qui confirme le diagnostic évoqué sur la clinique est la chute du taux de potassium plasmatique. On considère qu'il y a hypokaliémie lorsque son taux est inférieur à 3,5 mEq/l. Les accidents paralytiques surviennent en général quand le chiffre est inférieur à 2,5 mEq/l.
- 2) L'hypokaliémie est souvent associée à une alcalose et à une hypochlorémie, plus rarement à une acidose hyperchlorémique.



## CHAPITRE IV

### ETIOLOGIE des HYPOKALIEMIES

---



## CAUSES DES HYPOKALIEMIES

=====

Nos observations concernent des syndromes de paralysies avec hypokaliémie. Avant de les imputer à l'ingestion d'extrait de réglisse nous avons dû éliminer toutes les autres causes d'hypokaliémie.

A - Etant donné l'âge des sujets que nous avons été amené à examiner, et leur absence d'antécédents, la maladie de WESTPHALL fut d'emblée éliminée. Celle-ci, ou paralysie périodique familiale, comme son nom l'indique, est héréditaire, et on retrouve la notion d'incidents identiques chez les ascendants.

La maladie débute en règle vers 10 ans, mais parfois plus tard. Dans une même famille, l'âge de début est relativement constant. Le sexe masculin est plus fréquemment touché que le sexe féminin et en général plus gravement.

Les accès paralytiques surviennent surtout la nuit après un apport important de glucides ou un effort musculaire.

Les prodromes sont très inconstants. Souvent, cependant, on observe une soif importante et des sueurs.

Les paralysies débutent aux membres inférieurs puis rapidement gagnent la ceinture scapulaire, les mains, le tronc, le cou mais respectent la tête.

Ce sont des paralysies flasques avec hypotonie, abolition ou diminution des réflexes et réflexe cutané plantaire indifférent. Il n'existe ni troubles sensitifs, ni troubles sphinctériens, ni troubles de la conscience. Sans traitement les accès durent de 1 heure à plusieurs heures. au maximum 8 jours dans les cas extrêmes.

Les muscles les derniers atteints récupèrent les premiers leur force normale.

Le traitement à base de ClK raccourcit l'évolution et évite les complications.



Les accès paralytiques sont de fréquence très variable. Parfois unique dans une vie, ils peuvent chez d'autres individus, se renouveler toutes les semaines.

La maladie de WESTPHALL est liée à un trouble métabolique du potassium et en fait cette anomalie ne représente que le résultat final de troubles plus complexes et non encore élucidés.

Il est vraisemblable qu'on se trouve en présence d'un trouble enzymatique affectant la perméabilité de la membrane musculaire et lié au processus de glycogénèse.

B - Il nous reste à étudier maintenant toutes les causes d'hypokaliémies par déplétion.

Celles-ci sont très nombreuses et plusieurs s'associent volontiers au cours d'une même affection.

Nous distinguons : - des déplétions par voie digestive  
- des déplétions par voie rénale.  
- des déplétions d'origine endocrinienne

#### I - DEPLETION d'ORIGINE DIGESTIVE

Toute élimination anormalement importante de K par voie digestive peut, lorsqu'elle est prolongée, entraîner une hypokaliémie plus ou moins grave. En fait, il est exceptionnel que celle-ci entraîne des paralysies.

Il y a lieu de distinguer la déplétion par la partie haute et la déplétion par la partie basse du tube digestif.

A - Par la partie haute du tube digestif.

Toutes les pertes de liquides gastriques peuvent entraîner une hypokaliémie. Les sténoses du pylore, les vomissements incoercibles avec cétose de l'enfant, de la femme enceinte ; les aspirations gastro-duodénales répétées soustraient souvent des quantités importantes de liquide gastrique.

L'hypokaliémie résulte de l'enchaînement de différents processus :



- la perte par vomissement assez importante puisque le liquide gastrique renferme 10 à 20 mEq/l d'ion K.
- le jeûne entraîne un catabolisme protéique avec libération dans le secteur extracellulaire de K qui est ensuite excrété par le rein.
- les vomissements provoquent une importante perte d'ions Cl, compensée par une élévation des bicarbonates plasmatiques ; l'alcalose qui en résulte aggrave les troubles car le Na en excès pénètre dans les cellules tandis que le K en sort pour être éliminé par le rein.

#### B - Par la partie basse du tube digestif.

- gastro-entérite aiguë du nourrisson et de l'enfant
- diarrhée aiguë et chronique de l'adulte
- diarrhée aqueuse secondaire à une tumeur développée à partir de cellules non insulino sécrétantes des îlots de LANGHERANS du pancréas.
- sprue, choléra asiatique, achylie gastrique.
- usage immodéré des laxatifs, lavements répétés. Dans ce cas, il s'agit souvent de femmes ou de vieillards hypocondriaques, qui se plaignent de troubles fonctionnels multiples, parmi lesquels une constipation plus ou moins réelle occupe la place prépondérante. Celle-ci amène l'usage immodéré de laxatifs avec alternance de constipation et de fausse diarrhée. La déplétion potassique peut alors être très importante.

L'élimination du K qui, normalement est insignifiante, de l'ordre de 0,2 à 0,4 g. par jour, peut atteindre 2,5 g. lors d'une diarrhée sévère.

## II - DEPLETION PAR VOIE RENALE

---

Le potassium, nous l'avons vu, est filtré par le glomérule, réabsorbé dans sa quasi totalité par le tube proximal puis sécrété par le tube distal. Quand la kaliémie baisse, la kaliurie diminue mais ne descend jamais au-dessous de 10 à 15 mEq par 24 heures.

La carence en K est rare au cours des principales affections rénales qui se compliquent plus volontiers d'hyperkaliémie. Cependant, des paralysies avec hypokaliémies ont été signalées au cours des maladies rénales.



Au cours de l'insuffisance rénale aiguë : si à la phase anurique l'hyperkaliémie domine, lors de la reprise de la diurèse, il faut craindre l'hypokaliémie, car à ce stade l'élimination du K est très importante pouvant dépasser 300 mEq/24 heures.

Les insuffisances rénales chroniques sont rarement accompagnées d'une hypokaliémie. Celle-ci peut être secondaire à un régime glucido-protidique, pauvre en potassium.

Mais la cause la plus fréquente de déplétion potassique est la néphrite ascendante.

La fuite tubulaire du K est souvent associée dans ce cas à une acidose hyperchlorémique, à une hyponatrémie et à une hypocalcémie. Cependant tous les degrés existent entre les néphrites avec perte isolée de K et de Na et les néphrites avec acidose hyperchlorémique. Le fait biologique propre à ces néphrites avec fuite électrolytique urinaire est une élimination importante de K et de Na, malgré l'abaissement plasmatique de ces ions.

Les insuffisances tubulaires isolées peuvent s'accompagner d'hypokaliémie :

- a) le syndrome de TONI DEBRE FANCONI souvent s'accompagne d'une hypokaliémie modérée par hyperkaliurie,
- b) les acidoses tubulaires chroniques hyperchlorémiques s'accompagnent toujours d'une hyperkaliurie avec hypercalciurie. L'hypokaliémie est rarement assez importante pour entraîner des accidents; cependant plusieurs observations de néphrite avec perte de K, compliquées de paralysies, ont été rapportées.
- c) hypokaliémie dite idiopathique : cette affection très rare, congénitale et familiale débute dès la prime enfance et se traduit par des troubles digestifs importants, des accès de déshydratation et un retard staturo pondéral, sans retard psychomoteur. La T.A. est basse, il n'y a pas d'insuffisance rénale.



Du point de vue biologique, à l'hypokaliémie par hyperkaliurie, s'associent une polyurie avec polydipsie, un défaut de concentration et d'acidification des urines.

L'hypokaliémie est toujours très marquée, l'hyponatrémie habituelle. Le taux d'aldostéronurie est normal. Il s'agit vraisemblablement d'un trouble tubulaire de la réabsorption ou de la sécrétion du K.

### III - DEPLETION d'ORIGINE ENDOCRINIENNE

---

Nous entendons décrire dans ce chapitre les hypokaliémies liées à une carence ou à un excès d'hormones.

Chez le diabétique : lors du coma diabétique existe une tendance à l'hyperkaliémie car le catabolisme cellulaire fait passer le potassium dans la circulation.

Par contre, sous l'effet du traitement par l'insuline, le potassium nécessaire à la glycogénèse pénètre dans les tissus et le foie, d'où hypokaliémie souvent aggravée par la rehydratation sans potassium et la reprise de la diurèse.

Ce syndrome survient au moment où le malade sort du coma et peut entraîner la mort s'il n'est pas corrigé par un apport de potassium. Il nécessite des bilans électrolytiques fréquents.



Au cours de la maladie de CUSHING : on note assez souvent des hypokaliémies avec hypochlorémie, hypernatrémie, et alcalose. Elles sont rarement assez importantes pour entraîner des paralysies.

En fait, il convient d'insister dans ce chapitre sur les hyperaldostéronismes.

### 1) Hyperaldostéronisme primaire.

Ce syndrome, très rare, fut décrit par CONN en 1955 pour la première fois.

Le tableau clinique réunit :

- une hypertension artérielle permanente stable, modérée, bien tolérée, sans retentissement vasculaire.
- des parésies : isolées en survenant sur un fond de faiblesse musculaire, elles surviennent inopinément et évoquent la paralysie périodique familiale. Elles durent de 1 heure à 24 heures ou 48 heures.
- des signes de tétanie surtout chez la femme.

Du point de vue rénal, on constate une polyurie et une pollakiurie nocturne avec pour corollaire la polydipsie.

Les examens de laboratoire sont essentiels pour le diagnostic:

- l'ionogramme plasmatique est modifié dans le sens d'une hypokaliémie parfois très intense avec alcalose métabolique, élévation du pH et du taux des bicarbonates plasmatiques.
- l'électrocardiogramme confirme cette hypokaliémie, il met en évidence des troubles de la repolarisation : diminution de l'amplitude de l'onde T, amplification de l'onde U, abaissement progressif du segment ST.
- les urines sont alcalines , abondantes. On observe une hyperkaliurie avec hyposthénurie, très souvent également une protéinurie modérée.



- les fonctions rénales glomérulaires et tubulaires sont plus ou moins modifiées, leur degré d'altération est capital pour le pronostic.

Les explorations endocriniennes sont capitales.

Le diagnostic ne peut être affirmé qu'en présence d'une hyperaldostéronurie qui peut atteindre 50  $\mu$ g par 24 heures, alors que normalement le taux normal d'excrétion urinaire d'aldostérone libre est de l'ordre de 2 à 15  $\mu$ g par jour.

Le test à l'angiotensine qui consiste à perfuser un malade avec des quantités croissantes d'angiotensine, et à rechercher la dose qui élève la tension artérielle minima de 20 mm de mercure, permet d'affirmer que l'hyperaldostéronisme est primaire quand la réponse est obtenue pour des doses faibles.

Enfin, le diagnostic peut être aidé par le pneumo-rétro-péritoine qui permet parfois de découvrir une tumeur surrénalienne.

Cette étiologie est la plus fréquente, il peut s'agir d'adénomes, de cancers, primitifs ou métastatiques. Autre étiologie rare ; les hyperplasies bilatérales du sujet jeune.

## 2) Hyperaldostéronisme secondaire.

A côté du syndrome de CONN qui est rare, il faut insister sur les hyperaldostéronismes secondaires, beaucoup plus fréquents et d'étiologies très variées.

- les hyperaldostéronismes secondaires accompagnant les oedèmes cardiaques, rénaux et hépatiques. Rebelles aux diurétiques usuels ces oedèmes seront très améliorés par l'utilisation des spirolactones.
- les hypertensions artérielles malignes avec hypokaliémie réalisent un tableau clinique voisin du syndrome de CONN. On ne trouve pas de tumeur ou d'hyperplasie cortico-surrénale à l'intervention, par contre, il existe un obstacle vasculaire, cause d'ischémie rénale unilatérale.



Un autre chapitre mérite d'être individualisé : celui des hypokaliémies induites par certaines thérapeutiques.

- ... Les corticoïdes et surtout les dérivés de la delta-cortisone augmentent la kaliurie. Au cours d'un traitement prolongé, il est nécessaire d'adjoindre du potassium si on ne veut pas courir le risque de voir survenir des accidents sérieux d'hypokaliémie.
- ... Les diurétiques perturbent différemment le métabolisme du potassium suivant leur point d'impact tubulaire.
- ... Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide) entraînent une hypokaliémie par hyperkaliurie. L'administration de sel de potassium doit être systématique.
- ... Les chlorothiazides ont une action kalioplétive lors de traitements prolongés. Dans la majorité des cas, un traitement de potassium doit être conseillé ; cependant, chez les hypertendus une légère kaliopénie favorise l'action hypotensive et on pourra se dispenser de donner du potassium à condition de surveiller la kaliémie.

Par contre, le triamtérène provoque à la longue une hyperkaliémie relative, les spiro lactones également.

Nous avons déjà mentionné la maladie des laxatifs.

Enfin, un dernier chapitre qui nous intéresse particulièrement : celui de l'hypokaliémie induite par l'usage abusif d'extrait de réglisse. Nous en avons vu en détail les symptômes.



CHAPITRE V

PHARMACOLOGIE et PHYSIOPATHOLOGIE

de la REGLISSE

=====



## PHARMACOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA REGLISSE

=====

### ORIGINE

La réglisse provient d'un arbrisseau qui croît abondamment en ESPAGNE, et en CALABRE. En FRANCE, il existe aux environs de BAYONNE, à BOURGUEIL en Touraine, et à l'asile de Stéphansfeld près de STRASBOURG.

On utilise la tige souterraine ou rhizome et la racine de la variété *glycyrrhiza glabra*.

### COMPOSITION CHIMIQUE

La racine de réglisse contient une matière colorante, de l'acide malique, de l'asparagine et un principe actif particulier : la glycyrrhizine, ester diglycuronique de l'acide glycyrrhétique. Par hydrolyse elle donne une molécule d'acide glycyrrhétique et 2 molécules d'acide glycuronique.

La formule est très discutée. VOSS, puis RUZICKA ont proposé pour la glycyrrhizine la formule  $C_{42} H_{62} O_{16}$  et pour l'acide glycyrrhétique  $C_{30} H_{46} O_4$ . On peut obtenir jusqu'à 30 g de glycyrrhizine de 100 g d'extrait de réglisse.

Pour les usages pharmaceutiques, on utilise la glycyrrhizine ammoniacale obtenue en faisant macérer la racine de réglisse dans de l'eau.

Du *glycyrrhiza glabra* on retire en ITALIE et en ESPAGNE, par décoction et évaporation, le suc ou jus de réglisse, extrait noir solide, roulé en magdaléons, mollasse et de saveur un peu âcre. Le suc de Calabre est présenté en bâtonnets de 60 à 100 gr.

La composition d'un suc ou extrait de réglisse pur est très



variable suivant la provenance et pour la même provenance la composition peut être différente suivant les échantillons examinés.

|          | HUMIDITE | CENDRES | M. INSOLUBLES | GLYCYRRHIZINE |
|----------|----------|---------|---------------|---------------|
| ESPAGNE  | 6,52     | 3,7     | 36.52         | 6,4           |
| GRECE    | 6.26     | 8.18    | 22.06         | 14.39         |
| AMERIQUE | 5.62     | 6.79    | 12.27         | 7.63          |

La réglisse macérée dans l'eau avec une petite quantité de coriandre constitue une boisson populaire, connue sous le nom de "coco".

Dans l'extrait du C.H.U. d'Angers, la proportion de glycyrrhizine est de 20 %.

L'extrait de réglisse sert à préparer le suc de réglisse anisé et est employé tel quel.

#### ACTION PHYSIOLOGIQUE

Action expectorante : cette action est la plus anciennement connue. La réglisse est encore utilisée de nos jours dans des pastilles expectorantes.

Action sur la muqueuse digestive: la réglisse se comporte comme un antalgique et un sédatif des phénomènes moteurs de la musculature lisse.

En 1946, REVERS l'utilisa chez des ulcéreux gastriques. A la suite de traitements prolongés, il vit apparaître des oedèmes et une hypertension artérielle. Les troubles s'effaçaient à l'arrêt et réapparaissaient à la reprise de l'extrait de réglisse. Par ailleurs ils ne surviennent que chez 20 % des sujets soumis au traitement et varient suivant la provenance,



le mode d'extraction et la posologie utilisée.

C'est ainsi que fut découverte l'action endocrinienne de la réglisse. Actuellement on utilise des sucs de réglisse déglycyrrhénisés.

Action endocrinienne : essentiellement minéralotrope, l'action de la réglisse rappelle celle de la DOCA (DOCA LIKE) , mais est plus lente à se manifester et dure plus longtemps. Elle consiste en une rétention d'eau, de sodium et de chlore.

Lieu et mode d'action de la réglisse : le lieu d'action de la réglisse est inconnu. MOLHUYSEN a émis l'hypothèse d'une action sur le tube rénal = absorption excessive du sodium et de l'eau. Le mode d'action a été partiellement élucidé ; cependant, on constate des divergences entre les conclusions des différents auteurs qui se sont attachés à ce problème. Car l'extrait de réglisse a des effets très variables suivant sa provenance, ses méthodes d'extraction, sa posologie.

Par ailleurs, il est certain qu'il existe de grandes différences de sensibilité selon les individus.

Il semble que l'action directe de l'extrait de réglisse est celle d'un minéralo-corticoïde surrénalien qui serait capable de déprimer la sécrétion d'A.C.T.H., ce dont témoigne la baisse de l'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes qui accompagne en général son administration (LOUIS).

L'étude chez l'addisonien permet de constater des résultats assez variables.

GROEN put équilibrer deux malades avec de l'extrait brut de glycyrrhizine. BOIST et MOLHUYSEN n'ontinrent un résultat qu'en adjoignant une petite dose de cortisone.

Par ailleurs la sensibilité des malades au traitement s'accroissait durant les premières semaines, si bien qu'il faudra ultérieurement diminuer beaucoup les doses.

Enfin, le produit s'est montré efficace chez les surrénalectomisés, à condition d'adjoindre de faibles doses de cortisone.



On peut donc conclure que la réglisse potentialise l'action de la DOCA et du Cortisol.

Enfin, dernière conclusion des expérimentations = il y a probablement transformation ou dénaturation du produit par le foie.

Or, la pathologie de la réglisse a surtout été décrite chez les éthyliques chroniques, dont on connaît la fragilité hépatique = chez ces malades, l'absorption massive de réglisse peut déborder le seuil hépatique de détoxification.



## C O N C L U S I O N S

=====

Dans le Service des Chroniques et Hospice de l'Hôtel-Dieu d'Angers, il nous a été donné d'observer une série de 6 malades atteints de paralysies mal systématisées du point de vue neurologique = souvent incomplètes et se répétant quelquefois à plusieurs reprises chez le même sujet. Ces parésies ou paralysies s'accompagnaient de modifications de l'ionogramme : hypokaliémie, alcalose, souvent hyponatrémie, d'une hypertension artérielle et quelquefois, de légers oedèmes des membres inférieurs.

L'interrogatoire de ces malades, tous âgés, sauf le premier cas, de plus de 60 ans, nous apprenait qu'il s'agissait :

- a) d'anciens éthyliques ayant absorbé pendant 30 ou 40 ans de fortes quantités de boissons alcoolisées, et le plus souvent de vin rouge.
- b) de potomanes habituels, qui, dans l'impossibilité de se procurer leur boisson favorite, en sont réduits à boire une boisson économique fournie par l'administration hospitalière et connue sous le nom de " coco ", parfois en en prenant 3 à 4 litres par jour (soit de 15 à 20 grammes de glycyrrhizine). Cette boisson, dont le constituant le plus important est la réglisse, contient une proportion importante de glycyrrhizine ( 20 % dans la poudre de coco employée à l'hôpital).

L'action de la glycyrrhizine peut être considérée comme desoxycorticostérone like. Elle a une action chélatrice du potassium en augmentant l'élimination urinaire ainsi que nous avons pu nous en rendre compte en vérifiant les urines des malades. Le processus de cette élimination considérable de potassium n'est pas encore connu (absence de réabsorption au niveau du tubule proximal - ou exagération de la sécrétion au niveau du tube distal).

Enfin, dans le mécanisme de cette hypokaliémie peuvent inter-



venir des phénomènes osmotiques de la membrane cellulaire ; et nous n'avons pas pu savoir si la baisse de la kaliémie s'accompagnait aussi d'une baisse du potassium intra-cellulaire. Cette recherche pourrait se réaliser à l'aide du potassium marqué.

Il nous semble donc que dans les 6 observations rapportées, le rôle de la réglisse ne peut être discuté : elle est une des causes de l'hypokaliémie mais n'est peut-être pas la seule notamment dans l'observation numéro 1.

Notre opinion est fondée :

- sur le caractère des paralysies n'ayant pas de systématisation neurologique.
- sur l'hypokaliémie constatée à l'ionogramme et sur l'électrocardiogramme.
- sur le test thérapeutique. Ces malades ont en effet guéri très simplement par recharge, soit intraveineuse, soit buccale, en chlorure de potassium : 4 à 8 gr par jour, et surtout leurs accidents paralytiques ou parétiques ne se sont pas reproduits lorsque nous les avons mis en garde contre l'abus du "coco". Nous n'avons pas cru bon de tenter l'épreuve inverse pour obtenir à nouveau un syndrome paralytique!.....

Une question se pose ? La toxicité de la réglisse. Nous pensons pour notre part qu'elle est minime et que depuis qu'elle est employée elle n'a donné lieu qu'à peu d'accidents. Il n'en est pas signalé chez les sujets jeunes ou en bonne santé. Les enfants qui, en particulier, en consomment depuis très longtemps d'importantes quantités pendant les mois d'été (colonies de vacances). Il nous semble que ne fait pas une hypokaliémie au jus de réglisse qui veut, et que chez le sujet jeune et sain de nombreuses compensations sont offertes par l'organisme à cette déplétion potassique. D'une part le taux de potassium normal est plus élevé, les possibilités de passage à travers la membrane cellulaire plus grande, enfin, il n'existe pas ces nombreuses carences que nous avons constaté chez nos malades.

En effet, nos 6 malades étaient, comme celui de Monsieur MOLLARET et comme ceux des différents auteurs, tous des alcooliques chroniques, présentant pour la plupart une très large intoxication, un état général médiocre, scléreux vasculaire et à la limite souvent de la cirrhose décompensée.



Et cette survenue chez des alcooliques n'a pas été sans susciter matière à réflexions :

- la première explication, et peut-être la plus valable, est que ces malades ont déjà un hyperaldostéronisme secondaire latent du fait de leur état hépatique. Cet hyperaldostéronisme est plus ou moins bien équilibré mais les maintient au seuil inférieur de la kaliémie normale, et il suffit d'une spoliation relativement modeste de cet électrolyte pour déséquilibrer entièrement le milieu intérieur.
- une autre explication peut être trouvée dans la teneur importante du vin en potassium (selon TREMOLLIÈRES : 1 litre de vin contient 1 gramme de potassium). Tout se passe comme si, dans un organisme ayant pris l'habitude d'éliminer 3 ou 4 gr. de potassium par jour absorbé par les boissons, il y avait une kaliurie déjà spontanément élevée qui, bien entendu, s'élève encore du fait de la glycyrrhizine.
- enfin, il n'est pas exclu que des modifications de perméabilité de la membrane cellulaire survenant chez des sujets carencés, poly-scléreux, entraînent un ralentissement des passages de l'ion K à travers la membrane, et donc une difficulté d'adaptation de l'organisme.

Faut-il envisager un rôle thérapeutique à la réglisse et à la glycyrrhizine ? Nous avons vu que son action DOCA-like l'avait fait utiliser dans le traitement de certaines insuffisances surrénales, mais il a fallu associer de petites doses de cortisone et cette thérapeutique ne paraît pas avoir été retenue.

Dans les hyperkaliémies, et en particulier dans les hyperkaliémies des néphrites chroniques à leur stade terminal, on pourrait être tenté d'employer ce produit, car l'on sait les dangers de l'hyperkaliémie, notamment au point de vue cardio-vasculaire (fibrillation ventriculaire), on ne devra le faire qu'avec une extrême prudence car la réglisse, qui ne modifierait pas la maladie causale, risquerait d'entraîner des incidents d'alcalose et surtout d'aggravation d'une hypertension existante, qu'il est préférable d'éviter.

---



## B I B L I O G R A P H I E

=====

- ARNE et Coll. - Paralysies avec hypokaliémie secondaire à l'ingestion prolongée d'extrait de réglisse.  
J. Méd. Bordeaux - août 1965, 142, n° 8 1383-1391 (Bibliogr.)
- CHODKIEWICZ J.P., CLAY J. et HECAEN H. - Deux nouvelles observations de paralysies avec hypokaliémies secondaires à l'ingestion excessive d'extrait de réglisse des éthyliques chroniques.-  
Rev. Neurol. Mars 1963, 108, n° 3, 324-326
- CHODKIEWICZ J.P., GLAY J. et HECAEN H. - Deux nouvelles observations de paralysies avec hypokaliémies secondaires à l'ingestion excessive d'extrait de réglisse chez les éthyliques chroniques.  
Ann. Méd. Psychol. Nov. 1963 , 121, N° 4, 630
- DROSDOWSKI M., ROBEL P. et SEBAOUN S. - Syndrome de déplétion potassique simulant une maladie de CONN, provoqué par la glycyrrhizine.  
Presse méd. 1961, 69 , 7, 294-295.
- DUPRE N. , FAVIER M. , SABOURIN H. et FELIX H. - Faux syndrome de CONN récidivant chez un consommateur habituel d'extrait de réglisse.  
Lyon Méd. 1961, 93, 206, 899-907
- FREYCON F. , BERTRAND J. , LEVRAT R. et JEUNE M. - Intoxication à la réglisse avec paralysie hypokaliémique, tétanie et hypertension artérielle.  
Lyon Méd. 22 Mars 1964, 96, n° 12 , 745-773 (Bibliogr.)
- GARCIN R., GOULON M., TOURNILHAC M. et AMOR B. - Nouvelle observation de paralysie avec hypokaliémie et alcalose métabolique secondaires à l'ingestion excessive et prolongée d'extraits de réglisse, après cure de désintoxication éthylique.  
Rev. Neurol. Juin 1961, 104, N° 6, 461-468 (Bibliogr.)
- GIROIRE H., CHARBONNEL A., VERCELETTO P. et BELHUMEAU - Une nouvelle observation de paralysie avec hypokaliémie par ingestion excessive d'extrait de réglisse.  
Rev. neur. 1961, 104, 6, 539-542
- GUENEL J., NICOLA G., BUREAU O., et HOREAU J. - Un nouveau cas de déplétion potassique sévère provoquée par l'extrait de réglisse.  
J. Urologie, juill.-août 1962, 68, N°7-8, 550-556 (Bibliogr.)



- JENNY M., MULLER A.F., FABRE J. et MACH R.S. - Hypokaliémie et alcalose par ingestion abusive d'extrait de réglisse (liquorice) et d'eau bicarbonatée. Pseudo-syndrome de CONN .  
Schwei. med. Wsch. 1961, 91, 869-875
- LAFON R., MARTIN P. et MINVIELLE J. - Observations de paralysies des extrémités avec hypokaliémie ou hypertension artérielle, provoquées par l'ingestion excessive et habituelle d'extrait de réglisse (glycyrrhizine) chez 17 alcooliques internés. -  
Congrès Psych. Neurol. de langue franç. 58, session, Lille  
27 Juin-2Juillet 1960, Masson édit. 584-594.
- MINVIELLE J., CRISTOL P. et BADACH I. - L'abus de réglisse (glycyrrhizine)  
Expression clinique : paralysie avec hypokaliémie (deux observations) hypertension artérielle (vingt-cinq observations)  
Discussion physiopathologique.  
Presse méd. 1963, 71, 43, 2021-2024
- MOLLARET P., GOULON M. et TOURNILHAC M. - Quadriplégie avec hypokaliémie et alcalose métabolique secondaire à l'ingestion massive et prolongée d'extrait de réglisse chez un psychipathe éthylique et potomane.  
B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1-8 av. 1960, 76, n° 13-14, 491-512, 6 tabl. (Bibliogr.)
- ROUSSAE N.J. - Fatal hypokalaemic alkalosis with tetany during liquorice and P.A.S. therapy  
Brit. Med. J., 1952, 1, 4754, 360-361
- STRONG J.A. - Serum potassium deficiency during treatment with sodium P.A.S. and liquorice extract.  
Brit. Med. J., 1961, 1, 4, 738, 998-1002
- TOURNILHAC M. - Paralysies avec dyskaliémies.  
Librairie Maloine. 1959
-



|                                       |
|---------------------------------------|
| T A B L E    d e s    M A T I E R E S |
|---------------------------------------|

|                                                  |       |
|--------------------------------------------------|-------|
| <u>HISTORIQUE</u> .....                          | p. 1  |
| <br><u>CHAPITRE I</u>                            |       |
| PHYSIOLOGIE du POTASSIUM .....                   | p. 6  |
| <br><u>CHAPITRE II</u>                           |       |
| Nos OBSERVATIONS .....                           | p. 10 |
| <br><u>CHAPITRE III</u>                          |       |
| SIGNES CLINIQUES de l'HYPOKALIEMIE .....         | p. 30 |
| <br><u>CHAPITRE IV</u>                           |       |
| ETIOLOGIES des HYPOKALIEMIES .....               | p. 37 |
| <br><u>CHAPITRE V</u>                            |       |
| PHARMACOLOGIE et PHYSIOPATHOLOGIE de la REGLISSE | p.45  |
| <br><u>CONCLUSIONS</u> .....                     | p.49  |
| <br><u>BIBLIOGRAPHIE</u> .....                   | p.52  |









